

PCT

EP US

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 51-05955WO	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 99/05527	国際出願日 (日.月.年) 07.10.99	優先日 (日.月.年) 26.11.98
出願人(氏名又は名称) 塩野義製薬株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☒ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☒ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl¹ C12Q 1/68, C12N 15/11

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl¹ C12Q 1/68, C12N 15/11

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JICSTファイル (JOIS), MEDLINE (STN),

Genbank/EMBL/DDBJ/GeneSeq,

WPI (DIALOG), BIOSIS (DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 98/26091, A2 (Visible Genetics, Inc.) 18.6月.1998 (18.06.98) &AU, 9853964, A	10-11, 14-17
Y	坂内 誠 他 “HLAと疾患-2. HLA検査法の進歩”, 日常診療と血液 (1995) Vol.5, No.10, p.1269-1274	10-11, 14-17
Y	Marta Janer et al., “The human major histocompatibility complex:42,221 bp of genomic sequence, high-density sequence- tagged site map, evolution, and polymorphism for HLA class I”, Genomics (1998) Vol.51, No.1, p.35-44	10-11, 14-17

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみでの新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の上の文献との、当業者にとって自明である組合によって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07.01.00

国際調査報告の発送日

11.01.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

小暮 道明

電話番号 03-3581-1101 内線 448

4B 358

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X	MORIBE Toyoki et al., "Rapid HLA class I DNA typing using microtiter plate-reverse hybridization assay (MRHA) by simple thermoregulation:high-resolution subtyping of the HLA-A2 and-B40 antigen groups", Human Immunology (June.1999) Vol.60, p.539-549	1 - 17

PCT

11 DEC 1999

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT 36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 51-05955WO	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること	
国際出願番号 PCT/J P 99/05527	国際出願日 (日.月.年) 07.10.99	優先日 (日.月.年) 26.11.98
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. C12Q1/68, C12N15/11		
出願人 (氏名又は名称) 塩野義製薬株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT 36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。 <input checked="" type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT 規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で 1 ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。 I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT 35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 02.03.00	国際予備審査報告を作成した日 22.11.00	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 小暮 道明 印	4 B 9358
電話番号 03-3581-1101 内線 3448		

1. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は上記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT 14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☐ 出願時の国際出願書類

- ☒ 明細書 第 1-33 ページ 出願時に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ 付の書簡と共に提出されたもの

- ☒ 請求の範囲 第 1-17 項、 出願時に提出されたもの
請求の範囲 第 18-25 項、 PCT 19条の規定に基づき補正されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 付の書簡と共に提出されたもの

- ☒ 図面 第 1-6 ~~ページ~~図、 出願時に提出されたもの
図面 第 _____ ~~ページ~~図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
図面 第 _____ ~~ページ~~図、 付の書簡と共に提出されたもの

- ☒ 明細書の配列表の部分 第 1-32 ページ、 出願時に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☒ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☒ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT第35条(c)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	1-25	有
	請求の範囲		無
進歩性 (IS)	請求の範囲	1-9, 12, 13	有
	請求の範囲	10, 11, 14-17, 18-25	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1-25	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

引用文献1: W0.98.26091.A2 (Visible Genetics, Inc.) 18.6月.1998 (18.06.98)

引用文献2: 村松正實, 外編「実験医学別冊 新 遺伝子工学ハンドブック」
(株)羊土社(1996)第92-97頁 特に 第95及び97頁

・請求の範囲10, 11, 14-17について

上記引用文献1には、HLAクラスIのタイピングを行うために、各タイプに特異的な、イントロンスはエキソンに由来するプライマーを調製したことが記載されている。

ここで、上記請求の範囲に記載された塩基配列と、上記引用文献1に記載された塩基配列とは相違するものではある。

しかし、特に請求の範囲10及び11に記載された発明は、「・・・から選ばれる・・・DNAプローブ(プライマー)」であるから、その選択によっては、上記引用文献1の記載からでは予測できない顕著な効果を有するものではないものも含まれることになる。してみると、上記請求の範囲に記載された塩基配列からなるプローブ及びプライマーも、上記引用文献1の記載に基づいて、当業者が必要に応じて適宜調製し得たものと認めざるを得ない。

したがって、上記請求の範囲に係る発明は、上記引用文献1の記載に基づいて、当業者が容易に調製し得たものであるから、進歩性を有さない。

・請求の範囲18-25について

先の国際調査報告には記載されていない上記引用文献2には、ホルムアミドを含むハイブリダイゼーション緩衝液中、42℃でハイブリダイゼーションを行うことが記載されている。また、引用文献2には、1回目と2回目の洗浄を室温で行うことが記載されている。さらに、プローブとして14～24塩基以上のものを用いること、PCR法で増幅したポリヌクレオチドを対象にスクリーニングを行うこと、プライマーをビオチンで標識すること、ビオチンにコンジュゲートする酵素としてストレプトアビシンを用いること等は、本願優先日前、当業者の技術常識である。

そして、請求の範囲18に記載された発明は、「・・・特定の塩基配列の有無の検出方法」ではあるが、該「特定の塩基配列」がどの程度特定のものであるかは明確に定義されていないから、上記請求の範囲に記載された発明が、格別顕著な効果を奏するものとも認められない。

したがって、上記請求の範囲に係る発明は、上記引用文献2の記載及び上記技術常識に基づいて、当業者が容易になし得たものであるから、進歩性を有さない。

・請求の範囲1-9, 12, 13について

上記請求の範囲に記載された発明は、国際調査報告に列記されたいずれの文献及び上記引用文献2に対して進歩性を有する。該文献には、HLA-Aに属する全てのアレルを増幅するためのプライマーを用意することは記載されておらず、また、その点は当業者にとって自明なものでもない。

18. (追加) 1.0～2.5% ホルムアミドを含むハイブリダイゼーション緩衝液中、32℃～42℃の温度条件で、1.4～2.4塩基以上のプローブを用いて、ハイブリダイゼーションを行なうことを特徴とする、特定の塩基配列の有無の検出方法。
- 5 19. (追加) 0.25 M リン酸水素ナトリウム、7% トデシル硫酸ナトリウム、1% 牛血清アルブミン、0.03 M リン酸、0.5 M エチレンジアミン四酢酸及び1.0～2.5% ホルムアミドを含むハイブリダイゼーション緩衝液を使用することを特徴とする、請求項18に記載の検出方法。
20. (追加) ハイブリダイゼーション後の洗浄条件が室温であることを特徴とする、請求項18または19に記載の検出方法。
- 10 21. (追加) PCR法により得られた増幅産物を対象としてプローブへのハイブリダイゼーションを行なうことを特徴とする、請求項18から20のいずれかに記載の検出方法。
22. (追加) プライマー対の少なくとも一方が標識されたプライマーであることを特徴とする、請求項21に記載の検出方法。
- 15 23. (追加) 担体に固相化したプローブに核酸をハイブリダイズすることを特徴とする、請求項18から22のいずれかに記載の検出方法。
24. (追加) PCR法により得られた増幅産物を固相化したプローブにハイブリダイズさせると同時またはハイブリダイズさせた後に該増幅産物の標識と特異的に結合する酵素コンジュゲートを加え、さらに該酵素に特異的に反応する発色基質、発光基質または蛍光基質を加えて該増幅産物が固相化したプローブにハイブリダイズしているか否かをシグナルとして検出することを特徴とする、請求項21から23のいずれかに記載の検出方法。
- 20 25. (追加) 標識がビオチンであり、酵素コンジュゲートがストレプトアビジン-酵素コンジュゲートである請求項24に記載の検出方法。
- 25

1-7
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 51-05955WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP99/05527	International filing date (<i>day month year</i>) 07 October 1999 (07.10.99)	Priority date (<i>day month year</i>) 26 November 1998 (26.11.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12Q 1/68, C12N 15/11		
Applicant SHIONOGI & CO., LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.



This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 1 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 02 March 2000 (02.03.00)	Date of completion of this report 22 November 2000 (22.11.2000)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/05527

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages _____ 1-33 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages _____ 1-17 _____, as originally filed
pages _____ 18-25 _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the drawings:
pages _____ 1-6 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the sequence listing part of the description:
pages _____ 1-32 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☒ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☒ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/05527

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-25	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-9,12,13	YES
	Claims	10,11,14-17,18-25	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-25	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1: WO, 98/26091, A2 (Visible Genetics, Inc.) 18 June 1998 (18.06.98)

Document 2: M. Muramatsu, ed., Experimental Medicine Supplement, "New Gene Engineering Handbook," Yodosha, 1996, p. 92-97, especially p. 95 and 97

Claims 10, 11, and 14-17

Document 1 describes the preparation of a primer derived from various type-specific introns and exons to perform typing of HLA Class I.

The base sequence described in these Claims is different from the base sequence described in document 1.

However, because especially the invention set forth in Claims 10 and 11 is a "DNA probe (primer)...selected from..." in that selection process the scope of these claims must include items that do not have an unforeseen, pronounced effect based on the description of document 1. Thus, this examination finds that persons skilled in the art cannot help but prepare the probes and primers comprising the base sequences set forth in these claims as needed based on the description in document 1.

Therefore, the inventions set forth in Claims 10, 11 and 14-17 can easily be prepared by persons skilled in the art based on the description in document 1, and do not appear to involve an inventive step.

Claims 18-25

Document 2, which was not cited in the international search report, describes hybridization at 42°C in a hybridization buffer solution containing formamide. In addition, document 1 states that the 1st and 2nd rinses are performed at room temperature. Furthermore, the use of a probe of 14-24 or more bases, the performance of screening for polynucleotides amplified by PCR, labeling of a primer with biotin, and using streptoavidin as the enzyme that is conjugated with biotin are conventional technical matters known by persons skilled in the art prior to the date of priority filing.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/05527

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of Box V (Citations and explanations):

The invention set forth in Claim 18 is "a method for detection of the presence of a specific base sequence," but because a clear definition of the degree of specification of the "specific base sequence" is not provided, the inventions set forth in these Claims do not provide a particularly pronounced advantage.

Therefore, the inventions set forth in Claims 18-25 can be easily obtained by persons skilled in the art based on the description in document 2 and the above technical knowledge, and therefore they do not appear to involve an inventive step.

Claims 1-9, 12, and 13

The inventions set forth in Claims 1-9, 12 and 13 appear to involve an inventive step with respect to the documents cited in the international search report and to document 2. These documents do not describe the preparation of primers for the amplification of all alleles belonging to HLA-A, and in that respect, the subject matter of these Claims is not obvious to persons skilled in the art.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C. 20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing: 02 June 2000 (02.06.00)	
International application No.: PCT/JP99/05527	Applicant's or agent's file reference: 51-05955WO
International filing date: 07 October 1999 (07.10.99)	Priority date: 26 November 1998 (26.11.98)
Applicant: MORIBE, Toyoki et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:
02 March 2000 (02.03.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer: J. Zahra Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---